

ГЕНОТИПОВІ ОСОБЛИВОСТІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОЛІПОЗНИМ РИНОСИНУСИТОМ

Резюме. Клінічні особливості поліпозного риносинуситу відповідають характеристикам полігенних (мультифакторних) захворювань. Це наводить на думку про роль спадковості у формуванні захворювання та необхідності детального вивчення генетичного фактора у формуванні різних клінічних варіантів поліпозу.

Мета дослідження – визначити роль спадкової схильності та ступеня порушення функціонального стану геному епітеліальних клітин слизової оболонки порожнини носа у пацієнтів із різними клініко-патогенетичними формами поліпозного риносинуситу.

Матеріали і методи. У статті наведено результати клініко-генеалогічного аналізу 290 пацієнтів із поліпозним риносинуситом. Цитогенетичне дослідження проведено 70 пацієнтам із різними типами поліпозного риносинуситу, в яких верифіковано спадкову схильність до захворювання.

Результати досліджень та їх обговорення. Визначено спадкову схильність до поліпозного риносинуситу в 48,28 % хворих: 89,36 % у пацієнтів з аспіринзалежним, 64,38 % – гіпер-Ig E-асоційованим та 7,32 % залежним від порушення архітектури порожнини носа характером патології. Виявлено достовірні відмінності у кількісних характеристиках функціонального стану геному назальних епітеліоцитів у пацієнтів з аспіриносасоційованим поліпозним риносинуситом, порівняно з алергічним, і контрольною групою за критерієм індексів хроматизації, ядерцевого, гетеропікнотичної X-хромосоми і патологічно змінених ядер.

Висновки. Виявлені зміни свідчать про зниження активності транскрипційно-трансляційних процесів при аспіриносасоційованому поліпозному риносинуситі. Вивчені зміни показників функціонального стану геному епітеліоцитів слизової оболонки порожнини носа слугують об'єктивним підтвердженням гіпотези про епігенетичний характер формування патології.

Ключові слова: аспіриносасоційований поліпозний риносинусит; спадковість; епігенетична регуляція.

ВСТУП Завершення грандіозного міжнародного проекту “Геном людини”, що забезпечив повне розшифрування первинної нуклеотидної послідовності ДНК людини, привернув увагу всієї світової громадськості. Стало очевидним, що подальший розвиток медицини без знань медичної генетики неможливий. Ще в 1990 р. ВООЗ опубліковано матеріали, які вперше враховували спадкову детермінацію здоров'я. На основі глибоко обґрунтованих даних, здоров'я сучасної людини залежить від кількох факторів, серед яких 20 % займають генетичні [1].

Згідно з сучасними поглядами на молекулярну патологію, в основі великої кількості спадкових захворювань лежить генетично детерміноване порушення формування та функціонування ензимних білкових молекул. При великому різноманітті захворювань цього роду, можна виділити три групи причинних факторів, принципово відмінних один від одного за рівнями таких порушень. Перша з них пов'язана із генетично зумовленим дефіцитом того чи іншого ферменту, із наступним порушенням перебігу опосередкованих цим білком процесів. Генетично детермінована і друга група, пов'язана з тими чи іншими мутантними замінами в амінокислотному складі білка та, відповідно, змінами його специфічних якісних характеристик. У результаті цих змін настає зниження або повна відсутність функціональної активності ферменту. Ці порушення є причиною ряду добре вивчених генетично детермінованих захворювань, асоційованих із хронічним поліпозним риносинуситом (ПРС). Вони пов'язані або з прямим дефектом генів, що кодують ті чи інші ферменти (синдроми Картагенера, Янга, синдром “лінивих війок”), або з їх відсутністю (муковісцедоз), що і визначає конкретну симптоматику кожного з них [2, 3].

У процесі вивчення ролі спадковості в етіопатогенезі поліпозу, незважаючи навіть на великі за обсягом популяційні дослідження із включенням кількох тисяч пацієнтів, пошуки дефектного гена аспіриносасоційованості так до сьогодні і не увінчалися успіхом [4–6]. Однак відомо, що зміна генної експресії можлива і без зміни первинної нуклеотидної послідовності ДНК, чи так звано-

го генетичного коду (тобто мутації) та може зумовити зміну кількості й якості ферменту [7, 8]. Як правило, такі зміни сумісні з життям. Вказані зміни належать до третьої групи молекулярних дисфункцій, і вони пов'язані з порушенням формування і функції генетично правильного білка (фермента). Молекулярні механізми формування структури ферментів пов'язані з функцією генів-регуляторів [9]. Формування та підтримка білкових молекул в належному стані складає невід'ємну умову повноцінного функціонування опосередкованих ними фізіологічних процесів. Порушення цих механізмів призводить до формування генетично правильних білкових форм молекул, які істотно відрізняються як за структурою, так і за функціональною активністю [10, 11]. При цьому генетичний апарат не зачіпається. Оскільки механізми вказаних порушень зумовлені не зміною геному, а модифікацією генної експресії, їх прийнято називати епігенетичними [12]. Сьогодні під епігенетичними модифікаціями геному розуміють зміни функції генів, які успадковуються, але не супроводжуються порушенням нуклеотидної послідовності. Епігенетичні модифікації генної активності хоч і призводять до зміни функції геному, але потенційно зворотні. Дисфункція генів, що кодують модулятори білкової (ферментативної) функції, можуть виступати причиною хвороб у віці від новонародженості до старості. В контексті патології, яку вивчають, мова може йти про генетично детермінований дефект ключового ферменту метаболізму арахідонової кислоти – циклооксигенази.

Епігенетичні модифікації генної активності й пацієнтів із ПРС практично не вивчено. У зв'язку з цим, EPOS–2012 у заключному 9 розділі “Потреби досліджень та стратегії пошуку” ставить ряд стратегічних завдань, серед яких є наступне: зрозуміти епігенетичну регуляцію хвороб верхніх дихальних шляхів [13].

Оскільки традиційні методи клінічного дослідження не дають змоги визначити епігенетичну регуляцію при ПРС, закономірним є використання генетичних методів дослідження: клініко-генеалогічного та цитогенетичного. Для вивчення ролі генетичного компонента в формуванні

поліпозних риносинуситів найбільш зручною і доцільною моделлю є вивчення родоходів та цитогенетичних характеристик (стан хроматину, інактивація X-хромосоми, стан ядерцевого апарату і патологічно змінених ядер) клітини епітелію слизової оболонки носової порожнини [14].

Метою дослідження було визначити роль спадкової схильності і ступеня порушення функціонального стану геному епітеліальних клітин слизової оболонки носової порожнини у хворих із різними клініко-патогенетичними варіантами поліпозного риносинуситу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ В дослідження включено 290 хворих віком від 17 до 80 років із діагнозом поліпозного риносинуситу. Пацієнтів поділили на три групи: перша група – поліпоз, асоційований з непереносимістю аспіріну, 94 пацієнти (32,41 %); друга група – поліпоз, асоційований із порушенням аеродинаміки носового дихання, 123 пацієнти (42,41 %); третя – асоційований з гіпер-IgE-емією – 73 пацієнти (25,17 %). Гендерне співвідношення склало: 183 особи чоловічої статі (63,1%) і 107 осіб жіночої статі (36,9 %).

Для оцінки ролі спадкового фактора у розвитку та перебігу захворювання ми використали клініко-генеалогічний метод. Детальний аналіз родоходів пацієнтів, хворих на ПРС, дозволив поділити їх на дві групи: спадково обтяжених і спадково необтяжених осіб. В групу генетично несхильних пацієнтів включали осіб, у родоходах яких поліпоз було виявлено вперше, або діагноз захворювання у родичів викликав сумніви.

У подальшому цитогенетичне дослідження проведено у 70 хворих, в яких, за даними клініко-генеалогічного аналізу, було виявлено спадкову схильність до захворювання. Спадково схильних хворих поділили на дві групи: перша – 27 осіб із поліпозом, асоційованим з гіпер-IgE-емією та друга – 43 пацієнтів, хворих на поліпоз, асоційований із непереносимістю аспіріну. Матеріалом для дослідження слугували цитологічні препарати епітеліальних клітин слизової оболонки носової порожнини (СОНП). Препарати готувались за методикою Л. Я. Ковальчука і співав. [15]. Результати, отримані при обстеженні 30 здорових осіб, ми використали як контрольні.

Функціональний стан геному інтерфазних ядер епітеліальних клітин носової порожнини кожного досліджуваного оцінювали з використанням епігенетичних феноменів, до яких, зокрема, належать індекси хроматизації (IX), гетеропікнотичної X-хромосоми або статевого хроматину (СХ), ядерцевих (ЯІ) та патологічних ядер (ПЯ). ФСГ оцінювали після перегляду 100 клітин (ядер) кожного обстежуваного пацієнта.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При детальному аналізі родоходів обстежених спадково схильність до захворювання виявлено у 140 (48,28 %) осіб із 290 пацієнтів із діагнозом ПРС. У першій групі виявлено 84 пацієнти із спадковою схильністю, що складає 89,36 % від загальної кількості хворих у групі. В другій групі кількість спадково схильних хворих склала 9 (7,32 %) пацієнтів. У третій спадкову схильність виявлено у 47 осіб (64,38 %). Це вказує на те, що в патогенезі поліпозного риносинуситу в пацієнтів із аспіриновою непереносимістю та гіпер-IgE-емією внесок генетичних факторів відіграє суттєву роль, на відміну від другої групи, де випадки спадкової схильності рідкісні.

Вивчення родоходів дозволяє провести аналіз типу успадкування захворювання. Так, загалом у родоходах спадкова схильність до ПРС передавалась за рецесивним

типом у 84 родоходах із 140 (60 %), у 56 родоходах із 140 (40 %) – за домінантним типом. Типи успадкування мають свої особливості в різних групах. У другій групі хворих із порушенням архітекtonіки порожнини носа у всіх спадково схильних хворих спостерігається рецесивний тип успадкування і лише по 2 хворих в кожному родоході (включно з пробандом), що вказує на низьку пенетрантність ознаки в цій групі та великий внесок середовищних факторів у розвиток патології. В третій групі у хворих із поліпозом, асоційованим з гіпер-IgE-емією, переважає рецесивний тип передачі ознаки – 33 родини (70,21 %), домінантний тип був набагато рідше – у 14 випадках (29,79 %). В першій групі у хворих із ПРС, асоційованим з непереносимістю аспіріну, переважає домінантний тип передачі ознаки – 45 родини (53,57 %), рецесивний тип був у 39 родин з 84 (46,43 %). Особливість даної групи полягає також у тому, що в 11 родин з 84 (13,1 %) зустрічається домінантний тип успадкування за материнською лінією. Це пов'язано з наявністю в генетиці мультифакторних захворювань феномена генетичного імпринтингу, який передбачає функціональну нерівність генетичного матеріалу, отриманого від матері й батька.

Таким чином, проведене клініко-генеалогічне дослідження довело наявність спадкової схильності до ПРС майже в половині випадків – у 48,28 % хворих. Кількість спадково схильних хворих суттєво відрізняється в різних клінічних групах: для пацієнтів з аспіринасоційованим назальним поліпозом спадкова схильність характерна в 89,36 % випадків, із порушенням архітекtonіки порожнини носа спадковість до ПРС виявлено тільки в 7,32 % випадків. У пацієнтів із поліпозом, асоційованим з гіпер-IgE-емією спадкову схильність виявлено в 64,38 % осіб.

У подальшому цитогенетичне дослідження проведено у 70 хворих, в яких, за даними клініко-генеалогічного аналізу, спостерігалася очевидна спадкова схильність до захворювання. Головна увага була зосереджена на тих характеристиках спадкового апарату, які вказують на активність експресії генів клітин слизової оболонки носової порожнини. Відомо, що функціонування клітин зумовлено переважно фізичними механізмами прогресивної конденсації хроматину, співвідношенням компактизації/декомпактизації останнього. Сучасний молекулярно-генетичний аналіз дозволяє виявити в гетерохроматині еволюційно консервативні ансамблі білків, які виконують функції гетерохроматизації – переходу до неактивної закритої структури інтерфазного хроматину. Це супроводжується пригніченням експресії генів. Тому при визначенні функціонального стану геному епітеліоцитів СОНП у хворих на ПРС першочергово було проведено аналіз IX – відношення ядер із перевагою активного еухроматину до таких із перевагою інертного гетерохроматину (табл. 1).

Зміни показника хроматизації зареєстровано в усіх обстежених обох груп. У пацієнтів із гіпер-IgE-асоційованим ПРС IX мав не достовірну тенденцію до зменшення і дорівнював $(0,83 \pm 0,01)$ у жінок та $(0,87 \pm 0,05)$ ум. од. у чоловіків ($p > 0,05$ порівняно зі здоровими незалежно від статі). У пацієнтів із аспіринасоційованим ПРС він вже достовірно знижувався, причому динаміка була більш виразною у жінок – відповідно $0,72 \pm 0,04$ ($p \leq 0,05$) та $0,73 \pm 0,06$ у чоловіків ($p = 0,05$). Динамічний стан цього показника доводить, що він не пов'язаний із порушенням структури ДНК, а зумовлений особливим станом хроматину. Епігенетичний механізм, що контролює при цьому активність генів, здійснюється через зміни структури

Таблиця 1. Показники індексу хроматизації епітеліоцитів слизової оболонки носової порожнини у спадково схильних хворих на хронічний поліпозний риносинусит ($M \pm m$)

Показник	Гіпер-IgE	Аспірин	Здорові	p_1	p_2	p_3
Чоловіки	0,87±0,05	0,73±0,06	0,91±0,03	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p = 0,05$
Жінки	0,83±0,01	0,72±0,04	0,89±0,02	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$

Примітки: 1) p_1 – достовірність різниці між гіпер-IgE й аспіриноасоційованим ПРС;

2) p_2 – достовірність різниці між гіпер-IgE і здоровими;

3) p_3 – достовірність різниці між аспіриноасоційованим ПРС і здоровими.

Різниця є достовірною при $p \leq 0,05$.

хроматину, які тісно пов'язані з метилюванням ДНК. Метилювані фрагменти ДНК можуть відштовхувати білки, які активують ген, і, навпаки, притягувати інші білки, які беруть участь у щільній упаковці модифікованого гена за рахунок зміни в структурі хроматину. Остання залежить від взаємодії ДНК і білків (переважно гістонів), що зумовлюють динаміку компактизації – декомпактизації хроматину. Механізми останньої безпосередньо пов'язані з репресією-дерепресією локалізованих у ньому генів, і навіть встановлено особливий клас захворювань людини, зумовлений дефектами структури і модифікації хроматину – “хроматинові хвороби”, зокрема синдром Ретта. Окрім того, деацетилювання гістонів нуклеосом, так само як і їхнє метилювання, є важливим компонентом репресії гена. Воно ремоделює структуру хроматину – підвищує ступінь його компактизації, що веде до репресії генів, локалізованих на цьому фрагменті хроматину. Саме такий механізм, на нашу думку, лежить в основі зниження індексу хроматизації (зменшення кількості ядер із перевагою еухроматину) у хворих і характеризує рівень біологічних процесів, сутність яких полягає в зниженні здатності ДНК до реплікації і транскрипції, залежно від спадкової схильності.

Водночас, стабільним морфологічним відображенням транскрипції рибосомних генів, локалізованих в ядерцевих організаторах, є кількість, розмір і розподіл ядерців. Тому закономірним продовженням оцінки ФСГ було визначення ЯІ. Для функціональної активності ядерцевого апарату у пацієнтів із ХРС характерні динамічні зміни (табл. 2).

У пацієнтів із гіпер-IgE-асоційованим ПРС спостерігалась незначна тенденція до зниження ЯІ, що дорівнював $9,95 \pm 0,90$ у жінок та $11,09 \pm 0,63$ в чоловіків ($p > 0,05$, порівняно зі здоровими, незалежно від статі).

Показники ЯІ особливо активно знижувались при аспіриноасоційованому ПРС – достовірно до $8,98 \pm 0,46$ у чоловіків і до $8,92 \pm 0,66$ в жінок ($p < 0,05$, порівняно зі здоровими та гіпер-IgE-асоційованим ПРС, незалежно від статі). Такий результат свідчить про пригнічення синтезу поліпептидів і узгоджується зі зменшенням кількості еухроматину, що супроводжується зниженням експресії генів і синтезу іРНК. Це вказує на пригнічення метаболічної активності клітин.

Навіть при помірній активності транскрипційно-трансляційного апарату компенсаторні механізми можуть досягати достатнього рівня, якщо дерепресуються гени, необхідні для функції клітини. Саме тому невід'ємною ланкою оцінювання метаболічного інформаційного потоку в клітині є визначення факультативного гетерохроматину – СХ (табл. 3). Концепція про генний баланс вказує, що для повноцінного функціонування організму необхідна узгоджена дія повного набору генів, контрольованих регуляторними послідовностями нуклеотидів, локалізованих переважно в Х-хромосомі. Тому показник статевого хроматину оцінюється неоднаково в осіб чоловічої і жіночої статей.

Регуляторна функція сайтів гетеропікнотичної Х-хромосоми у жінок була достовірно зменшеною, порівняно з контролем ($28,39 \pm 0,83$), у 1,4 раза (до $19,62 \pm 0,99$) при гіпер-IgE-асоційованому ПРС і в 1,64 (до $17,08 \pm 0,92$) – при аспіриноасоційованому ПРС ($p < 0,001$ в обох випадках).

Таблиця 2. Показники ядерцевого індексу епітеліоцитів слизової оболонки носової порожнини у спадково схильних хворих на хронічний поліпозний риносинусит ($M \pm m$)

Показник	Гіпер-IgE	Аспірин	Здорові	p_1	p_2	p_3
Чоловіки	11,09±0,63	8,98±0,46	12,65±1,01	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$
Жінки	9,95±0,90	8,92±0,66	10,26±0,63	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$

Примітки: 1) p_1 – достовірність різниці між гіпер-IgE й аспіриноасоційованим ПРС;

2) p_2 – достовірність різниці між гіпер-IgE і здоровими;

3) p_3 – достовірність різниці між аспіриноасоційованим ПРС і здоровими.

Різниця є достовірною при $p \leq 0,05$.

Таблиця 3. Показники статевого хроматину епітеліоцитів слизової оболонки носової порожнини у спадково схильних хворих на хронічний поліпозний риносинусит ($M \pm m$)

Показник	Гіпер-IgE	Аспірин	Здорові	p_1	p_2	p_3
Чоловіки	4,01±0,36	5,82±0,51	2,76±0,13	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,001$
Жінки	19,62±0,99	17,08±0,92	28,39±0,83	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Примітки: 1) p_1 – достовірність різниці між гіпер-IgE й аспіриноасоційованим ПРС;

2) p_2 – достовірність різниці між гіпер-IgE і здоровими;

3) p_3 – достовірність різниці між аспіриноасоційованим ПРС і здоровими.

Різниця є достовірною при $p \leq 0,05$.

Зареєстровано порушення оптимальних механізмів контролю диференційної активності генів і в обстежених чоловіків. Про це свідчить зростання індексу СХ, тобто репресії регуляторних локусів єдиної Х-хромосоми, від нормальних $2,76 \pm 0,13$ до $4,01 \pm 0,36$ у осіб, хворих на гіпер-IgE-асоційований ПРС ($p < 0,01$), та особливо у хворих на аспіриноасоційований ПРС – до $5,82 \pm 0,51$ ($p < 0,001$). Зростання числа клітин із статевим хроматином у чоловіків і зменшення у жінок свідчить про порушення механізмів підтримки генного балансу окремих груп клітин. Варто зазначити, що інактивація двох Х-хромосом – явище летальне. Тому зменшення показника СХ у жінок та його збільшення в чоловіків у клітинах органа, враженого патологічним процесом, може свідчити про ступінь тяжкості захворювання.

Важливо було встановити, як при ПРС змінювалась кількість патологічних ядер. Зміни каріолеми додатково підсилюють конденсацію хроматину, зниження активності експресії генів і, можливо, сповільнюють вихід зрілої і РНК у цитоплазму. Такі механізми зумовлюють порушення наступної трансляції і посттрансляційних модифікацій поліпептидного ланцюга.

Виявлено, що у чоловіків даний показник був збільшений, порівняно з нормою, в 1,23 раза (до $28,18 \pm 1,21$) у хворих із гіпер-IgE-асоційованим ПРС та в 1,4 раза (до $32,02 \pm 0,94$) – при наявності аспіриноасоційованого ПРС ($p < 0,001$ в обох випадках) (табл. 4).

Аналогічна тенденція відзначається й у жінок. Відмічається достовірне ($p < 0,001$) збільшення до $31,01 \pm 0,64$ кількості клітин із патологічними ядрами у хворих на гіпер-IgE-асоційований ПРС та до $34,48 \pm 1,15$ у жінок із аспіриноасоційованим ПРС.

Таким чином, поєднане визначення всіх показників ФСГ інтерфазних ядер клітин СОНП слугує об'єктивним критерієм зниження активності транскрипційно-трансляційних процесів у спадково схильних на ПРС хворих і особливо у пацієнтів із аспіриноасоційованим ПРС. Кількісні зміни ФСГ проявлялись зменшенням індексів хроматизації, ядерцевого, гетеропікнотичної Х-хромосоми (у жінок) та зростанням числа морфологічно змінених ядер і СХ у чоловіків. Вказані зміни є відображенням порушення регуляторних механізмів транскрипції, тобто епігенетичних порушень, назальних епітеліоцитів у пацієнтів із аспіриноасоційованим ПРС.

Таблиця 4. Показники патологічних ядер епітеліоцитів слизової оболонки носової порожнини у спадково схильних хворих на хронічний поліпозний риносинусит ($M \pm m$)

Показник	Гіпер-IgE	Аспірин	Здорові	p_1	p_2	p_3
Чоловіки	$28,18 \pm 1,21$	$32,02 \pm 0,94$	$22,78 \pm 0,61$	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Жінки	$31,01 \pm 0,64$	$34,48 \pm 1,15$	$23,12 \pm 0,49$	$p < 0,01$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Примітки: 1) p_1 – достовірність різниці між гіпер-IgE й аспіриноасоційованим ПРС;

2) p_2 – достовірність різниці між гіпер-IgE і здоровими;

3) p_3 – достовірність різниці між аспіриноасоційованим ПРС і здоровими.

Різниця є достовірною при $p \leq 0,05$.

ВИСНОВКИ 1. Результати клініко-генеалогічного аналізу підтвердили наявність спадкової схильності у 48,28 % хворих на ХПРС. Внесок спадковості в розвиток захворювання відрізняється залежно від клініко-патогенетичного варіанта ХПРС: найвищий у пацієнтів із непереносимістю аспірину і найнижчий у хворих із порушенням архітекτονіки порожнини носа.

2. Типи успадкування відрізняються залежно від клініко-патогенетичного варіанта ХПРС: у хворих із ПРС, асоційованим з непереносимістю аспірину, переважає домінантний тип передачі ознаки за материнською лінією, у хворих із поліпозом, асоційованим з гіпер-IgE-емією, переважає рецесивний тип передачі ознаки, у пацієнтів із порушенням архітекτονіки порожнини носа спадковість не відіграє визначної ролі.

3. У пацієнтів із аспіриноасоційованим ПРС встановлено достовірну, порівняно зі здоровими і пацієнтами із

гіпер-IgE-асоційованим ПРС, різницю в кількісних змінах ступеня гетерохроматизації, частоти виявлення гетеропікнотичної Х-хромосоми, активності ядерцевого апарату та кількості патологічнозмінених ядер.

4. Визначені зміни показників функціонального стану геному інтерфазних ядер клітин слизової оболонки носової порожнини слугують об'єктивним підтвердженням участі епігенетичних механізмів у регуляції активності транскрипційно-трансляційних процесів і формуванням патології у пацієнтів із аспіриноасоційованим ПРС.

Перспективи подальших досліджень Перспективним є можливість формування генотипу різних форм клініко-патогенетичних форм поліпозного риносинуситу. Ознаки, що враховують внесок спадковості в розвиток захворювання, поряд з клінічними, біохімічними та іншими маркерами, допомагають оптимізувати діагностичний процес і визначити індивідуалізовану адекватну терапевтичну тактику.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Геном человека и гены "предрасположенности". Введение в предиктивную медицину / В. С. Баранов, Е. В. Баранова, Т. Э. Иващенко, М. В. Асаев. – СПб. : Интермедика, 2000. – 272 с.
2. Капранов Н. И. Эпидемиология клинико-генетических особенностей лечения и реабилитации в начале муковисцидоза / Н. И. Капранов // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 1997. – № 2, т. 42. – С. 16–23.
3. Chaaban M. R. Epidemiology and differential diagnosis of nasal polyps / M. R. Chaaban, E. M. Walsh, B. A. Woodworth // Am. J.

Rhinol. Allergy. – 2013. – Vol. 27, N 6 – P. 473–478. doi: 10.2500/ajra.2013.27.3981

4. Ledford D. K. Aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drug-exacerbated chronic rhinosinusitis / D. K. Ledford, R. F. Lockey // J. Allergy Clin. Immunol Pract. – 2016. – № 4. – P. 590. doi: 10.1016/j.jaip.2016.04.011.

5. The -308 G>A SNP of TNFA is a factor predisposing to chronic rhinosinusitis associated with nasal polyposis in aspirin-sensitive Hungarian individuals: conclusions of a genetic study with multiple

stratifications / K. Szabó, Á. Kiricsi, M. Révész [et al.] // *Int. Immunol.* – 2013. – № 25. – P. 383. doi: 10.1093/intimm/dxs162. Epub 2013 Feb 26.

6. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease in patients with asthma in Turkey: a cross-sectional survey / S. Bavbek, I. Yilmaz, G. Celik [et al.] // *Allergol. Immunopathol. (Madr)*. – 2012. – № 4. – P. 225. doi: 10.1016/j.aller.2011.05.015. Epub 2011 Sep 1.

7. Мутовин Г. Р. Геномное здоровье человека и концепция клинической прогеномики / Г. Р. Мутовин // *Медицинский научный и научно-методический журнал*. – 2005. – № 25. – С. 174–191.

8. Назаренко С. А. Эпигенетические модификации генома и болезни человека / С. А. Назаренко // *Медицинская генетика*. – 2004. – № 2. – С. 70–77.

9. Carrell R. W. Conformational disease / R. W. Carrell, D. A. Lomas // *The Lancet*. – 1997. – №350. – P. 134–138.

10. Молекулярная патология белка / под ред. член-кор АМН Украины проф. Д. И. Заболотного. – К. : Логос, 2008. – 236 с.

11. Троицкий Г. В. Дефектные белки. Постсинтетическая модификация / Г. В. Троицкий. – К. : Наукова думка, 1991. – 232 с.

12. Корочкин Л. И. Что такое эпигенетика / Л. И. Корочкин // *Генетика*. – 2006. – № 9. – С. 1156–1164.

13. Fokkens W. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012 / W. Fokkens, V. Lund, J. Mullol // *Rhinol. Suppl.* – 2012. – 329 p.

14. Кошель І. В. Хронічні продуктивні риносинусіти: особливості перебігу і діагностики : автор. дис. на здобуття наук. ст. канд. мед. наук / Кошель І. В. – К., 2010. – 28 с.

15. Нейко Є. М. Епігенетичні механізми регуляції активності генів і мультифакторні хвороби / Є. М. Нейко, Л. Я. Ковальчук, Н. В. Чернюк // *Галиц. лікар. вісн.* – 2007. – № 1. – С. 108–112.

Отримано 18.04.17

©І. V. Koshel

Ivano-Frankivsk National Medical University

GENOTYPIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH POLYPOUS RHINOSINUSITIS

Summary. Clinical features of polypous rhinosinusitis are similar to those of polygenic (multifactorial) diseases. It suggests the potential role of heredity in the formation of the disease indicating the necessity of studying the role of genetic factor in the formation of various clinico-pathogenic variants of polyposis in detail.

The aim of the study – to determine the role of hereditary predisposition as well as the degree of functional abnormalities in the epithelial cell genome of the nasal mucous membrane in patients with various clinico-pathogenic variants of polypous rhinosinusitis.

Materials and Methods. The article presents the results of clinical and genealogical analysis of 290 patients with polypous rhinosinusitis. 70 patients with different types of polypous rhinosinusitis being genetically predisposed to a disease underwent cytogenetic investigation.

Results and Discussion. Hereditary predisposition to polypous rhinosinusitis was found in 48.28 % of patients: among patients with aspirin-dependent rhinosinusitis, there were 89.36 % of individuals being genetically predisposed to a disease; among patients with hyper-Ig-E-dependent rhinosinusitis, there were 64.38 % of individuals with genetic predisposition to a disease; among patients with rhinosinusitis dependent on the architectonics of the nasal cavity, there were 7.32 % of individuals being genetically predisposed to a disease. Significant differences in the quantitative characteristics of the functional state of the nasal epithelial cell genome by the criterion of chromatization indices, the nucleolar index, the indices of the heteropyknotic X chromosome and pathologically altered nuclei were found in patients with aspirin-intolerant polypous rhinosinusitis as compared to those with allergic polypous rhinosinusitis as well as the control group.

Conclusions. The identified changes indicated the reduction in the activity of the transcriptional-translational processes in aspirin-intolerant polypous rhinosinusitis. The studied changes in the parameters of the functional state of the epithelial cell genome in the nasal mucous membrane provided an objective confirmation of hypothesis about epigenetic nature of pathology formation.

Key words: aspirin-intolerant polypous rhinosinusitis; heredity; epigenetic regulation.

©І. В. Кошель

ГВУЗ “Івано-Франківський національний медичинський університет”

ГЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНУСИТОМ

Резюме. Клинические особенности полипозного риносинусита соответствуют характеристикам полигенных (мультифакторных) заболеваний. Это наводит на мысль о роли наследственности в формировании заболевания и необходимости детального изучения генетического фактора в формировании различных клинических вариантов полипоза.

Цель исследования – определить роль наследственной предрасположенности и степени нарушения функционального состояния генома эпителиальных клеток слизистой оболочки полости носа у больных с разными клинко-патогенетическими формами полипозного риносинусита.

Материалы и методы. В статье приведены результаты клинко-генеалогического анализа 290 пациентов с полипозным риносинуситом. Цитогенетическое исследование проведено 70 пациентам с различными типами полипозного риносинусита, у которых верифицирована наследственная предрасположенность к заболеванию.

Результаты исследований и их обсуждение. Определена наследственная предрасположенность к полипозному риносинуситу в 48,28 % больных: 89,36 % у пациентов с аспириновой зависимостью, 64,38 % – гипер-IgE-зависимым и 7,32 % зависимым от архитектоники полости носа характером патологии. Выявлены достоверные различия в количественных характеристиках функционального состояния генома назальных эпителиоцитов у пациентов с аспиринассоциированным полипозным риносинуситом, по сравнению с аллергическим, и контрольной группой по критерию индексов хроматизации, ядрышкового, гетеропикнотической X-хромосомы и патологически измененных ядер.

Выводы. Выявленные изменения свидетельствуют о снижении активности транскрипционно-трансляционных процессов при аспиринассоциированном полипозном риносинусите. Изученные изменения показателей функционального состояния генома эпителиоцитов слизистой оболочки полости носа служат объективным подтверждением гипотезы об эпигенетическом характере формирования патологии.

Ключевые слова: аспиринассоциированный полипозный риносинусит; наследственность; эпигенетическая регуляция.